
Artigo Original / Original Article

ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA, UM MÉTODO NÃO INVASIVO PARA AVALIAÇÃO DA FIBROSE EM DOENTES COM HEPATITE C CRÓNICA*

F. SEREJO, R. MARINHO, J. VELOSA, A. COSTA, M. CARNEIRO DE MOURA

Resumo

A biopsia hepática é o melhor método para avaliar a fibrose, mas é invasivo e não isento de complicações. **Objetivos:** Verificar o interesse da elastografia hepática transitória na monitorização da gravidade histológica em doentes com hepatite C crónica.

Métodos: Foram estudados 214 doentes com hepatite C crónica, 134 homens e 70 mulheres, idade média $47,4 \pm 11,6$ anos e 26 indivíduos considerados saudáveis, com provas hepáticas normais, serviram de controlos. Nas biopsias hepáticas foi utilizado o Índice de Actividade Histológico (IAH) de Knodell / Peter Scheuer: 154 com estágio F0/F2; 50 com F3/F4. O valor normal da elastografia hepática transitória (Fibroscan®, Echosens, Paris, França) foi de 4,5 kPa (3,30 - 5,69).

Resultados: A elastografia hepática diferenciou os diversos estádios de fibrose: F0/1 - 4,92 kPa (4,21-6,17) vs F2/3/4 - 6,81 kPa (5,14-15,95), $p=0,006$; F0,1,2 - 5,90 kPa (4,85 - 7,25) vs F3/F4 - 12,55 kPa (9,10-16,24), $p=0,001$; na cirrose hepática (F4) - 13,75 kPa (11,44-27,05), $p=0,001$. Utilizando as curvas de ROC foram optimizados os pontos de corte para diferenciar os estádios de fibrose em 60 doentes com biopsia hepática concomitante e com mais de 10 espaços porta estudados: $F \geq 2$ - 5,43 (AUC- 0,79; Se- 0,78; esp- 0,67; VPP- 0,98; VPN- 0,25); $F \geq 3$ - 8,18 (AUC- 0,96; se- 0,95; esp- 0,93; VPP- 0,87; VPN- 0,97); F4- 10,08 (AUC- 0,98; se- 0,93; esp- 0,93; VPP- 0,82; VPN- 0,98). Verificou-se uma correlação significativa entre a elastografia hepática e o IAH ($P < 0,003$), assim como com a fibrose ($p < 0,0005$), mas não com a actividade inflamatória ($p = 0,28$). Por análise multivariada confirmou-se uma relação entre a elastografia hepática e a idade do doente ($p = 0,009$) e o valor do ferro sérico ($p = 0,035$).

Conclusões: A elastografia hepática revelou-se eficaz na detecção de fibrose hepática significativa e para o diagnóstico de cirrose. Verificou-se uma relação entre este meio de diagnóstico a idade do doente e o ferro sérico, parâmetros associados à progressão da doença. Como método não invasivo fácil de executar, rápido e reprodutível é útil para o seguimento dos doentes com hepatite C crónica com o objectivo de avaliar a gravidade da fibrose hepática.

INTRODUÇÃO

A fibrose hepática é o corolário do processo necro-inflamatório associado às doenças hepáticas crónicas, pro-

Summary

Liver biopsy is the current "gold standard" for evaluating liver fibrosis but it is an invasive procedure, unsuitable for monitoring disease progression.

Aims: To evaluate the interest of hepatic elastography for assessment and monitoring of liver fibrosis in chronic HCV patients.

Methods: 214 chronic hepatitis C patients, 134 male and 70 female, mean age 47.4 ± 11.6 years and 26 healthy individuals with normal liver function tests served as controls, were included in the study. Histological activity index (HAI) was graded according Knodell / Peter Scheuer: 154 patients F0/2; 50 patients F3/4. Liver stiffness was measured using Fibroscan® (Echosens, Paris, France). The median in 25 controls was 4.5 kPa (3.30 - 5.69) and was correlated with clinical and laboratorial data.

Results: A significant correlation was found between liver stiffness and HAI ($p < 0.003$). Median liver stiffness was 12.55 kPa (9.10 - 16.24), and corresponded to the different stages: F0.1 - 4.92 kPa (4.21-6.17) vs F2.3.4 - 6.81 kPa (5.14-15.95), $P = 0.006$; F0.1.2 - 5.90 kPa (4.85 - 7.25) vs F3/F4 - 12.55 kPa (9.10-16.24), $P = 0.001$. The median liver stiffness for detection of cirrhosis was 13.75 kPa (11.44-27.05), $p = 0.001$. Optimal stiffness *cut-off* values for fibrosis stage assessment were determined by ROC curve analysis in 60 patients with concomitant liver biopsy specimens that contain more than 10 portal tracts. Optimized *cut-off* values: $F \geq 2$ - 5.43 (AUC- 0.79; Se- 0.78; sp- 0.67; PPV- 0.98; PNV- 0.25); $F \geq 3$ - 8.18 (AUC- 0.96; se- 0.95; sp- 0.93; PPV- 0.87; PNV- 0.97); F4- 10.08 (AUC- 0.98; se- 0.93; sp- 0.93; PPV- 0.82; PNV- 0.98). A significant correlation with liver stiffness was seen with age of the patient ($p = 0.009$) and serum iron levels ($p = 0.035$) by multivariate analysis.

Conclusions: These preliminary results suggest that Fibroscan® is able to differentiate between the different stages of fibrosis and correlates with other parameters of progressive liver fibrosis (age and iron). Being a non-invasive method, easy and quick to perform and providing reproducible results Fibroscan® may become a useful and reliable method for the follow-up of HCV patients.

GE - J Port Gastroenterol 2007, 14: 8-14

gredindo de um modo mais ou menos rápido para a cirrose hepática (1). A acumulação progressiva de tecido fibroso leva à distorção da arquitectura lobular hepática com evolução para a cirrose, com todas as complicações

que daí advêm incluindo o carcinoma hepatocelular. O seu diagnóstico precoce permite prevenir esta evolução através de terapêuticas específicas, mas também evitar as complicações da cirrose quando esta já está presente. A infecção crónica pelo vírus da hepatite C tem sido o modelo mais utilizado no estudo da fibrose hepática. A evolução para a cronicidade afecta cerca de 80% dos infectados (2,3) e a evolução para a cirrose atinge 20% dos doentes. A avaliação da intensidade da fibrose é de crucial importância, numa era em que é possível contrariar a história natural desta infecção com o acesso às novas terapêutica antivirais e antifibróticas (4,5).

O conhecimento dos mecanismos patogénicos subjacentes à deposição de tecido fibroso tem sofrido nos últimos anos uma enorme evolução. É um processo dinâmico de evolução não linear e hoje possível de reverter através da intervenção terapêutica. A biopsia hepática era até recentemente o único método de avaliar com rigor a gravidade da fibrose. Tem contudo, o inconveniente de ser um método invasivo, não dinâmico, com cerca de 0,3% de complicações graves, podendo ser falível na avaliação histológica correcta, já que depende do local e do tamanho da amostra. Estes parâmetros foram recentemente avaliados por Bedossa et al. (6) que demonstraram a importância do tamanho do fragmento na avaliação histológica correcta. Os autores constataram que em biopsias de 15 mm apenas foi possível avaliar correctamente a fibrose em 65% dos casos. Esta percentagem subia para 75% se o fragmento fosse de 25 mm, extrapolando os autores que a ausência de erro só era possível se a amostra tivesse um tamanho de 4 cm, o que na prática clínica não é possível, já que o risco de complicações poderá ser grande (6). A biopsia permite avaliar apenas 1:50.000 do tecido hepático, o erro inter-observador pode atingir 30% dos casos e um diagnóstico incorrecto pode ser da ordem dos 20% dos casos (7). As limitações demonstradas na análise histológica (8) levaram ao desenvolvimento de numerosos meios não invasivos mais fáceis de executar e, por isso, de fácil aderência por parte dos doentes (9). O método mais recente para avaliar a fibrose é a elastografia hepática transitória (Fibroscan®, Echosens, Paris). O Fibroscan® mede a elasticidade de um volume de tecido hepático correspondente a um cilindro com 1 cm de espessura e 2 cm de profundidade (100 x superior ao fragmento retirado por biopsia) (10).

O objectivo do nosso trabalho consistiu em correlacionar o grau de rigidez hepática avaliado através deste novo método com a gravidade histológica avaliada através da biopsia hepática e, concomitantemente, analisar os factores virológicos e do hospedeiro que melhor se correlacionam com a gravidade da fibrose avaliada por elastografia hepática.

DOENTES E MÉTODOS

Característica dos Doentes

Foram estudados prospectivamente 204 doentes com hepatite C crónica seguidos na consulta externa hospitalar, idade média $47,4 \pm 11,6$ anos, 66% (134) do sexo masculino e 34% (70) do sexo feminino e 26 indivíduos normais. As características dos doentes estão descritas no Quadro 1. Todos preenchiam os critérios de inclusão: diagnóstico de hepatite C crónica documentada pela presença do ARN-VHC e do genótipo; elevação persistente ou intermitente das aminotransferases por um período mínimo de 6 meses; ausência de ascite; exclusão de outras causas de doença hepática crónica (hepatite B, ingestão alcoólica superior a 40 gramas/dia, ausência do vírus da imunodeficiência humana, doença autoimune, esteatohepatite ou doenças metabólicas do fígado).

Dos 204 doentes estudados, 49 (24%) pertenciam ao genótipo 1a, 90 (44%) ao genótipo 1b e 37 (18%) ao genótipo 3a.

Quadro 1 - Características clínicas, laboratoriais e histológicas dos doentes estudados.

Características	N.º doentes com biopsia hepática (%)
Nº total de doentes	204
Idade (média ± dp):	47,4 ± 11,6 anos
Sexo: Masculino	135 (66%)
Feminino	69 (34%)
Genótipo: 1a	49 (24%)
1b	90 (44%)
3a	37 (18%)
Outros	28 (14%)
IMC (índice de massa corporal)	25 ± 3,0 kg/m ²
Modo de contágio: PT (pos-transfusional)	31 (15,2%)
EP (esporádico)	74 (36,4%)
Toxic (toxicodependência)	99 (48,5%)
AST (aspartato aminotransferase)	75,7 ± 74,7 U/L
ALT (alanina aminotransferase)	121,6 ± 103,7 U/L
GGT (gama glutamiltranspeptidase)	96,9 ± 113,6 U/L
Biopsia hepática:	
Tamanho (média ± dp)	19,25 ± 8,3 mm
Nº espaços porta (média ± dp)	9,9 ± 3,2
IAH Knodell/Peter Scheuer:	
Fibrose	F0-F1 77 (37,9%)
	F2 77 (37,9%)
	F3 29 (13,8%)
	F4 21 (10,3%)
Actividade	A0-A3 20 (9,6%)
	A4 145 (71,2%)
	A5-A6 39(19,3%)

Foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos e laboratoriais: idade, sexo, virémia, genótipo, índice de massa corporal (IMC), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamiltranspeptidase (GGT), glicémia, insulinémia, HOMA (insulina mcUI/ml x glucose nmol/l / 22.5), péptido-C, leptina, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, siderémia, transferrina e ferritina. Foi também quantificado o péptido amino-terminal do procólágeno tipo III (PIIIP), como parâmetro não invasivo de fibrogênese. Os valores bioquímicos normais foram definidos segundo as normas do Laboratório de Bioquímica da nossa Instituição.

Análise Histológica

Todos os doentes foram submetidos a biópsia hepática aspirativa efectuada através da agulha de Menghini de 19mm de diâmetro ou através de trucut (ASAP™ Automatic Biopsy System 18 GA com 17mm de diâmetro, Microvasive, Boston Scientific Corporation), sendo o tamanho médio do fragmento de $19,25 \pm 8,3$ e o número de espaços porta de $9,9 \pm 3,2$. As amostras foram imediatamente fixadas em formalina. Foram utilizados cortes de $5\mu\text{m}$ corados com hematoxilina-eosina para análise do índice de actividade histológica (IAH) de Knodell modificado por Peter Scheuer (11). Este método é semi-quantitativo e diferencia a fibrose em 5 estádios de gravidade: F0 a F4, correspondendo este último à presença de cirrose. Distribuição dos doentes de acordo com o estádio da fibrose (Quadro1): F1 - 77 doentes (37,9%); F2 - 77 (37,9%); F3 - 29 (13,8%); F4 - 21 (10,3%). A actividade inflamatória foi diferenciada em 6 graus de gravidade: 0/1- 4 doentes (1,9%); 2-4 (1,9%); 3-12 (5,8%); 4-145 (71,2%); 5-27 (13,5%) e 6-6 (5,7%).

A *esteatose* foi avaliada em 3 graus de acordo com Brunt et al (12): grau 1 - = 30%; grau 2 - > 33% = 66%; grau 3 - > 66%.

A coloração de Pearls foi usada para demonstração da presença do ferro, definindo-se 5 graus conforme a intensidade: grau 0 - grânulos ausentes numa ampliação 400 x; grau 1 - grânulos ligeiramente visíveis com 250x ou facilmente confirmáveis com 400x; grau 2 - coloração moderada com grânulos discretos a uma ampliação 100x; grau 3 - grave com coloração bem visível a 25x; grau 4 - coloração maciça, visível sem ampliação (13).

Determinação da Rigidez Hepática Através da Elastografia Transitória

A elastografia hepática transitória é um método de

imagem não invasiva, também denominado Fibroscan®, desenvolvido em França pela ECHOSENS. É uma técnica muito semelhante à ecografia, desenhada para medir a rigidez hepática. O Fibroscan® é composto por uma sonda de ultrasons que contém um vibrador na sua extremidade. A sonda é encostada à pele do doente e o vibrador desencadeia uma onda de choque de média amplitude e de baixa frequência, a onda elástica que penetra no fígado (Figura 1). Ao mesmo tempo são enviados ultrasons que servirão para medir a velocidade de propagação da onda e assim calcular a elasticidade hepática, expressa em unidades kilopascal (kPa) (Figura 2). O valor da elastografia (E) está dependente da velocidade de propagação (V) que por sua vez está directamente relacionada com a densidade (ρ) do parenquima hepático (Figura 2a).

O Fibroscan mede a elasticidade de um volume de tecido hepático correspondente a um cilindro com 1 cm de espessura e 2 cm de profundidade, 100 x superior ao fragmento retirado por biópsia (10).

Em 158 doentes com biópsia hepática recente (efectuada nos últimos 3 anos), o valor da elastografia foi relacionado com o estádio da fibrose, o grau de inflamação, o grau de esteatose e com o grau de coloração de Pearls. Num subgrupo de 60 doentes foi possível realizar a elastografia no mesmo dia da biópsia hepática. Este último grupo com fragmentos de biópsia contendo no mínimo 10 espaços porta completos, serviu também para calcular os melhores valores de pontos de cortes da elastografia, os quais permitiram diferenciar os estádios da fibrose com este método. Foram utilizadas curvas de ROC (receiving operating characteristic curve) para definir as melhores áreas abaixo da curva que diferenciavam os diferentes estádios de fibrose F0/F1, F3 e F4. Com esta metodologia calculou-se o valor predizente

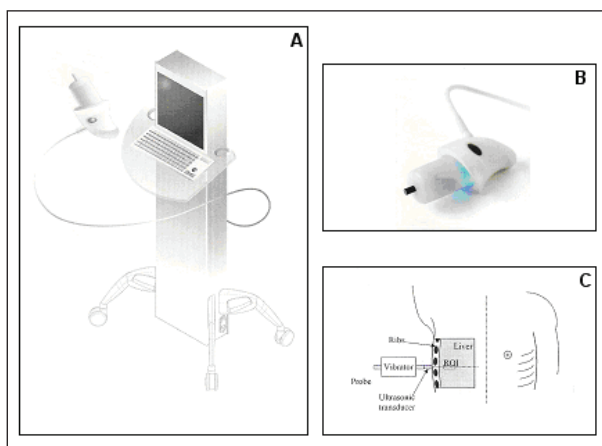


Figura 1. Composição do Fibroscan®: A. Sistema electrónico com unidade de controlo; B. Sonda de ultrasons com vibrador na extremidade; C. Posicionamento da sonda no 8º- 9º espaço intercostal direito (modificado de Echosens 2005).

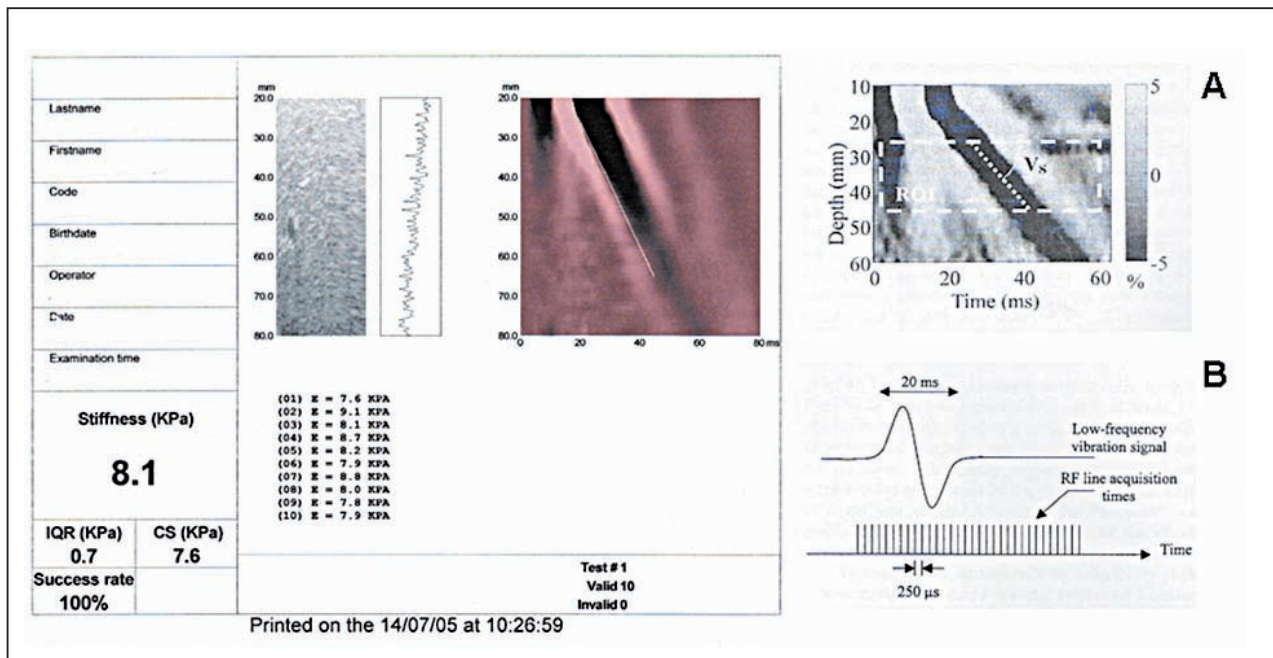


Figura 2- Exemplo de um elastograma. A: amplitude da linha elástica dependente da velocidade de propagação (ms) e da profundidade (cm) atingida pela onda de baixa frequência desencadeada pelo vibrador, que depende da densidade do tecido hepático. B: são enviadas para a área do tecido a quantificar 256 linhas de radiofrequência a 4000 Hz que se repetem por 10 medições para se adquirir o valor mediano da rigidez hepática. Modificado de Sandrin et al (10)

positivo e o valor predizente negativo para o máximo de sensibilidade e de especificidade para cada estágio de fibrose. A análise das diferenças entre os grupos foi efectuada pelo método de Mann-Whitney (IC 95%).

A relação entre os valores da elastografia e os diferentes estádios de fibrose e os diversos parâmetros virais e do hospedeiro acima referidos, foi estudada por análise de variância através do método não paramétrico de Kruskal Wallis, utilizando nos resultados a mediana e os respectivos valores do percentil 25 e do percentil 75. O método de regressão logística definiu os parâmetros independentes relacionados com a elastografia. Para correlacionar a elastografia com os diversos parâmetros virais e do hospedeiro utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman.

RESULTADOS

A elastografia não foi conseguida em 5 doentes, correspondendo a 2,5 % de todos os casos estudados. O sucesso do exame exigiu um mínimo de 60% das 10 determinações efectuadas em cada doente. O insucesso deveu-se em 3 doentes à presença de obesidade visceral e em 2 por um estreitamento acentuado do espaço intercostal. Não foram detectadas variações intra e inter-observador significativas, em 100 casos analisados para este fim (observador1 - 5,8 kPa de mediana com inter-

valos entre 5,38 e 6,8; observador 2- 6,5 kPa de mediana com intervalo entre 4,6 e 6,85). O valor da mediana da elasticidade hepática em 26 controlos foi de 4,5 kPa (3,3 - 5,7).

Relação Entre a Elastografia Hepática Transitória e os Parâmetros Histológicos

A Figura 3 mostra o valor mediano (IC 95%) da elasticidade hepática nos 158 doentes analisados, comparando com os diferentes estádios de fibrose definidos por Knodell e Peter Scheuer: F0-1: 4,92 (4,21 - 6,17) kPa;

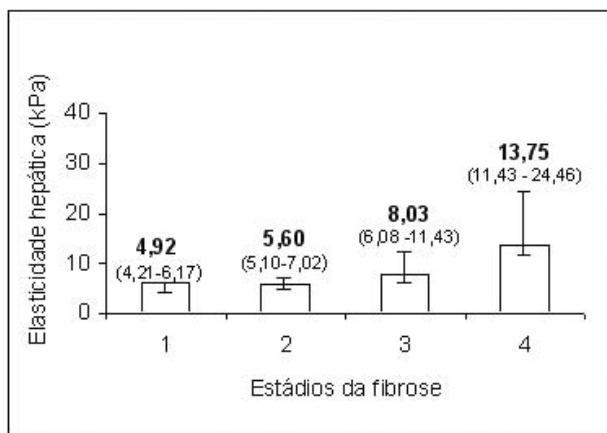


Figura 3 - Valor mediano da elasticidade hepática e respectivos quartis em cada estágio da fibrose F1, F2, F3 e F4. Comparação dos diferentes estádios, p< 0.0005.

F2: 5,6 (5,10 - 7,02) kPa; F3: 8,03 (6,08 - 11,43) kPa; F4: 13,75 (11,43 - 24,46) kPa. Os valores de elastografia foram significativamente diferentes, comparados com os diferentes estádios de fibrose ($p < 0.0005$). O valor mediano da elasticidade hepática nos estádios de fibrose menos graves (F0-F1) foi de 4,92 kPa (4,21 - 6,17), significativamente diferente quando comparados com a elasticidade hepática presente nos estádios $\geq F2$ que foi de 6,81 kPa (5,15 - 15,95), $p = 0,006$. Do mesmo modo, os valores foram significativamente diferentes ao comparar a elasticidade hepática dos doentes com estágio F0/1/2: 5,90 kPa (4,85 - 7,25) dos doentes com estágio F3/4: 12,55 kPa (9,10 - 16,24), $p < 0,001$; e diferenciou os doentes com estágio F0/1/2/3: 5,95 kPa (5,0 - 7,75) dos doentes com cirrose (F4): 13,75 kPa (11,43 - 24,46), $p = 0,001$.

Determinação dos Pontos de Corte para Cada Estádio de Fibrose, Utilizando as Curvas de ROC (Receiving Operator Characteristics Curves)

A Figura 4 mostra as respectivas curvas de ROC quando se comparam os diferentes estádios de fibrose nas 60 biopsias hepáticas com mais de 10 espaços porta estudados. Conseguiu-se com este método separar 3 níveis de fibrose. Utilizando como ponto de corte o valor de 5,43 kPa, foi possível separar os 6 doentes com fibrose mais ligeira (F0-F1) dos 54 doentes com fibrose considerada significativa ($\geq F2$), com uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 67%, sendo o valor predizente positivo de 96%, o valor predizente negativo de 25% e a AUC (*area under the ROC curve*) de 79% (0,66-0,92), $p = 0,02$. Foi também possível definir um ponto de corte de 8,18 kPa para diferenciar de uma forma significativa os doentes com estágio de fibrose ≥ 3 , com uma sensibilidade de 86%, especificidade de 85%, um valor predizente positivo de 71% e um valor predizente negativo de 97%, sendo a AUC de 96% (0,90-1,024), $p < 0,0005$. Utilizando a mesma metodologia foi possível diferenciar os doentes com cirrose (F4) dos restantes. Escolhendo o ponto de corte de 10,08 kPa, podemos afirmar ou negar a presença de cirrose com uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 93%, sendo o valor predizente positivo de 82%, o valor predizente negativo de 98% e a AUC de 98% (0,96-1,008), $p < 0,0005$.

Correlação Entre a Elastografia Transitória e os Diferentes Parâmetros Virais, Clínicos, Bioquímicos e Histológicos

Tal como indicado no Quadro 2, de todos os parâmetros analisados e referenciados anteriormente, constatou-se uma correlação entre a rigidez hepática e a idade do

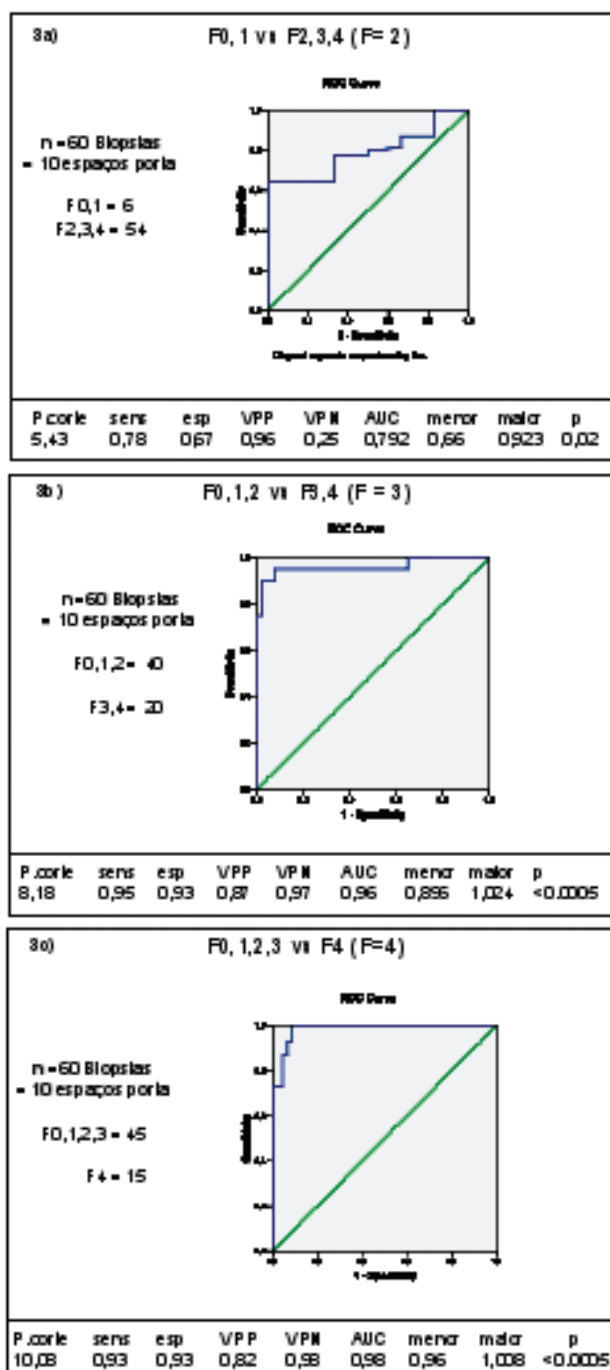


Figura 4 - Curvas de ROC (Receiver Operator Characteristics Curves) para os valores da elasticidade hepática numa população de 60 doentes com biopsia hepática concomitante em que foi possível analisar um mínimo de 10 espaços porta completos. Os resultados foram dados com um intervalos de confiança de 95%. Os diferentes pontos de corte foram escolhidos para a melhor sensibilidade e especificidade.

doente ($r^2 = 0,191$, $p = 0,009$), a FA ($r^2 = 0,293$, $p = 0,015$), AST ($r^2 = 0,481$, $p < 0,0005$), ALT ($r^2 = 0,463$, $p < 0,0005$), GGT ($r^2 = 0,393$, $p < 0,0005$) e siderémia ($r^2 = 0,363$, $p = 0,035$), mas os únicos factores independentes rela-

Quadro 2 - Relação entre a elastografia transitória e os parâmetros clínicos e bioquímicos com avaliação dos factores independentes.

Parâmetros	N	p	CC_		p
			Bivariada	Parcial	
Idade	214	0,005	0,191	0,609	0,007
FA	69	0,015	0,293	0,031	0,902
AST	89	<0.0005	0,481	-0,055	0,828
ALT	89	<0.0005	0,463	-0,191	0,447
GGT	88	<0.0005	0,393	0,014	0,957
Ferro	38	0,035	0,363	0,499	0,035

cionados com a rigidez hepática foram a idade ($r^2=0,60$, $p=0,007$) e a siderémia ($r^2=0,499$, $p=0,035$). Não foi encontrada correlação entre os valores da elastografia hepática e a virémia, o genótipo viral, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, insulinémia, HOMA, péptido C, leptina, IMC, transferrina e ferritina.

Em relação aos parâmetros histológicos analisados verificou-se uma correlação positiva entre o valor da elastografia hepática e o estágio da fibrose ($r^2=0,465$, $p<0,0005$), sendo esta um factor independente, mas não foi significativa com o grau de inflamação, nem com o grau de esteatose ou o grau de coloração de Pearls.

DISCUSSÃO

Deste estudo prospectivo conduzido em doentes com hepatite C crónica podemos concluir que a elastografia hepática transitória é uma técnica não invasiva eficaz para avaliação do estágio da fibrose hepática. Verificou-se uma correlação estreita entre os valores da elastografia e a fibrose, com a capacidade de diferenciar os estádios F0-F1, F2, F3 e F4. À semelhança de outros autores, foram também encontrados valores de pontos de corte que diferenciaram os estádios de fibrose. Escolhendo o ponto de corte de 5,43 kPa foi obtido um valor predizente positivo (VPP) de 96% para afirmar a presença de fibrose ≥ 2 , atingindo-se maior eficácia quando se compararam os resultados de Zioli e Castéra com pontos de corte escolhidos de 8,8 kPa e de 7,1 kPa, sendo o VPP de 88% e de 95% (14, 15). Escolhendo o ponto de corte de 8,18 foi possível nos nossos doentes excluir a presença de um estágio de fibrose ≥ 3 na grande maioria dos doentes, sendo o valor predizente negativo (VPN) de 97%. Tanto a sensibilidade como a especificidade foram superiores às encontradas pelos outros autores que escolherem valores de 9,5 e 9,6 kPa, atingindo com estes resultados um VPN de apenas 81% e 93% respectivamente (14,15). Finalmente, foi possível excluir a presença de cirrose hepática em 98% dos nossos casos ao utilizar um ponto de corte de 10,08 kPa. Com o Fibroscan® a AUC (area under the curve) para o

diagnóstico de cirrose foi de 98%. Descendo os pontos de corte anteriormente propostos por Zioli (15) e Castéra (16) para o diagnóstico de cirrose (12,5 e 14,6 kPa respectivamente), foi possível reduzir a presença de falsos positivos. As diferenças encontradas pelos diversos autores poderão ser explicadas pelas diferenças das populações estudadas e pelas diferentes metodologias utilizadas na avaliação histológica. Como o erro de estadiamento é devido em grande parte ao tamanho da biópsia hepática (6), considerámos importante apenas utilizar as biópsias hepáticas maiores (com um mínimo de 10 espaços porta completos) na procura dos melhores valores elastográficos que diferenciasssem os estádios de fibrose. Esta metodologia permitiu-nos maior eficácia em evitar falsos resultados. Contudo, há que referir que os valores de elastografia encontrados nos 158 doentes estudados com biópsia hepática realizada há menos de 3 anos não diferiu do subgrupo anterior, permitindo afirmar que não houve progressão da doença durante este período. A elevada sensibilidade e especificidade atingida por esta técnica no diagnóstico dos diferentes estádios de fibrose e especialmente no diagnóstico de cirrose tornam-na de extrema utilidade para aplicação na prática clínica (17). O seu valor noutras patologias hepáticas aguarda maior experiência (18). A possibilidade de diferenciar estádios de fibrose ≥ 2 torna esta nova técnica muito útil na identificação dos doentes com necessidade de terapêutica antiviral (19, 20). Como foi demonstrado recentemente num estudo observacional, a sua utilização juntamente com diversos parâmetros clínicos, biológicos e epidemiológicos melhora a capacidade diagnóstica do estágio da fibrose, particularmente nas formas mais avançadas (21). A sua capacidade de excluir ou confirmar a presença de cirrose, especialmente em doentes assintomáticos com cirrose hepática compensada, permite de uma forma não invasiva diagnosticar os doentes em alto risco de desenvolver complicações associadas à cirrose hepática, nomeadamente o carcinoma hepatocelular (22, 23). Tem diversas vantagens quando comparada com outras técnicas imagiológicas, nomeadamente a ultrasonografia. Com esta última consegue-se estabelecer um diagnóstico de cirrose hepática em 82 a 88% dos casos, mas tem o inconveniente de ter uma sensibilidade e especificidade muito inferior, e está dependente do operador (24, 25). Na nossa experiência os valores de rigidez hepática medidos com o Fibroscan® não só demonstraram que esta técnica é reprodutível, como ausente a variabilidade intra e inter-observador (10, 15, 26).

À semelhança de Zioli (15) também não encontramos correlações entre a elastografia e o grau de actividade ou o grau de esteatose, nem com o grau de coloração de Pearls. Apesar da esteatose estar presente em 65% dos

nossos doentes, em 52% é ligeira, o que pode explicar a sua não interferência nos valores de elastografia nos doentes com hepatite C crónica (27). A interferência da esteatose nos valores de elastografia noutras patologias ainda está por demonstrar, sendo necessários mais estudos nesta área (28).

Devido à larga experiência já demonstrada o Fibroscan® é um meio de diagnóstico que está actualmente validado para a hepatite C crónica (14-16, 29-32), com a vantagem de avaliar uma área de tecido hepático 100 vezes superior à que é possível obter por biopsia, reservando-se esta para os casos duvidosos (26). Como qualquer técnica o Fibroscan® tem algumas limitações. Nos doentes obesos o espessamento da parede abdominal e a dificuldade em encontrar o espaço inter-costal dificultam o exame (33). Têm sido descritas algumas elevações transitórias dos valores de elastografia em doentes com hepatite aguda ou nos episódios de necroinflamação com elevação mais acentuada das aminotransferases (34), mas o seu verdadeiro papel na interferência dos valores elastográficos ainda está por esclarecer. A presença de ascite é também uma limitação da técnica, assim como a colestase extra-hepática. Nestas situações pode haver uma falsa elevação dos valores elastográficos, já que a presença de líquido e o aumento da pressão das vias biliares interferem com o tipo de impulso utilizado no Fibroscan (10).

Apesar das suas limitações, a elastografia hepática transitória como método indolor, não invasivo, fácil e rápido de executar em diferentes momentos e com óptima reprodutibilidade, é hoje um método muito útil na avaliação e no seguimento dos doentes com hepatite C crónica.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos Doutores Mauro Conde e Vasco Lança pelo apoio dado na análise estatística.

Correspondência:

Fátima Serejo
Rua Henrique António da Mota, 27 - 3º Dto.
2775-700 Carcavelos
Tel.: 214570665
Fax: 214570665
e-mail: fátima_serejo@netcabo.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2005;38: 257-265.
2. Hoofnagle J. Hepatitis C. The clinical spectrum of disease. *Hepatology.* 1997;26(suppl1): 15S.
3. Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al. Long term follow up of acute and chronic NANB hepatitis: evidence of progress to liver cirrhosis. *Gut.* 1982;23: 270-275.
4. Serejo F, Costa A, Oliveira AG, Ramalho F, Batista A, Moura MC. Alfa Interferon improves liver fibrosis in chronic hepatitis C. Clinical significance of the serum N-terminal propeptide of procollagen type III. *Dig.Dis.Sci.* 2001;46: 1684-1689.
5. Poynard T, McHutchinson J, Manns M, et al. Impact of Pegylated interferon alfa 2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122: 1303-1313.
6. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1449-1457.
7. Regev A, Bertho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97: 2614-2618.
8. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs A, Dhillon AP. An appraisal of the pathological assessment of liver fibrosis. *Gut.* 2006;55: 569-578.
9. Beaugrand M. How to assess liver fibrosis and for what purpose? *J Hepatol.* 2006;44: 444-445.
10. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Med and Biol.* 2003;29:1705-1713.
11. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1: 431-435.
12. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Sem Liv Dis.* 1995;21: 3-16.
13. Mac Sween RN, Anthony P, Scheuer PJ, Burt AD, Portman BC. Histological assesment of hepatic iron stores. In *Pathology of the liver.* New York: Churchill Livingstone; 2000: 223.
14. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Transient elastography (Fibroscan) a novel noninvasive sensitive method for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C: a prospective evaluation in comparison with liver fibrosis, Fibrotest and APRI. *Hepatology.* 2004;40:Abstract AASLD.
15. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh C, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48-54.
16. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128(343-350).
17. Beaugrand M. Le Fibroscan: mode d'emploi. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30:513-514.
18. Nguyen Khac E. Résultats et place du Fibroscan dans le diagnostic non invasive de la fibrose hépatique. *La revue de médecine interne.* 2006;in press.
19. Grando-Lemaire V, Beaugrand M, Lédínghe V, et al. Liver stiffness measurement (LSM) as a tool to measure liver fibrosis in treated patients with chronic hepatitis C (CHC) (abstract). *J Hepatol.* 2006;44(suppl 2): A577.
20. Lédínghe V, Castéra L, Foucher J, et al. Evaluation of fibrosis regression using fibroscan in HCV responder patients. A prospective controlled study (abstract). *J Hepatol.* 2006;44 (suppl 2): A564.
21. Nahon P, Thabut G, Ziol M, et al. Liver stiffness measurements versus clinicians' prediction or both for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2006;101: 2744-2751.
22. Foucher J, Chanteloup E, Castéra L, et al. Diagnosis of cirrhosis and its complications by transient elastography (Fibroscan): A prospective study. *Gut.* 2006;55: 403-408.
23. Kasemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large

- oesophageal varices. *J Hepatol.* 2006;45: 230-235.
24. Aubé C, Oberti F, Korali N, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30: 472-478.
 25. Chawla Y, Santa M, R.K. D, et al. Portal Hemodynamics by duplex doppler sonography in different grades of cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 1998;43: 354-357.
 26. Gómez-Dominguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24: 513-518.
 27. Serejo F. Fibrogênese hepática e sobrecarga oxidante na hepatite C crônica. Universidade de Medicina; 2004.
 28. Lédinghen V, Beaugrand M, Kelleher TB, et al. Prediction of liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis (NASH): risk factors and diagnostic potential of elasticity using Fibroscan (abstract). *J Hepatol.* 2006;44(suppl 2): A87.
 29. Castéra L, Foucher J, Bertet J, Couzigou P, Ledinghen V. Fibroscan and Fibrotest to assess fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology.* 2006;43(2): 373-374.
 30. Colletta C, Smirne C, Fabris C, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology.* 2005;42(4): 838-845.
 31. Foucher J, Chanteloup E, Castéra L, et al. Diagnosis of cirrhosis and its complication by transient elastography (Fibroscan): A prospective study. *Gut.* 2006;55: 403-408.
 32. Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography (Fibroscan) in HIV-HCV co-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2006;41(2): 175-179.
 33. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurements using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18: 411-412.
 34. Coco B, Oliveri F, Bonino F, et al. Liver stiffness measured by transient elastography: the influence of biochemical activity (abstract). *J Hepatol.* 2006;44(suppl 2): A526.